Li-Fraumeni 综合征伴单侧桥小脑角区病变 1 例报告及文献回顾

【摘要】目的 总结一例 Li-Fraumeni 综合征伴单侧桥小脑区病变患者的临床特征，探讨 Li-Fraumeni 综合征患者的治疗方式以及家系管理。**方法** 回顾分析 1 例 Li-Fraumeni 综合征伴发前庭神经鞘瘤患者的临床表现、病理学特点、基因检测和家系分析，并复习相关文献。**结果** 女性患者，52 岁，以无明显诱因口角歪斜发病，头颅 MRI 提示右额叶占位性病变。在全身麻醉下，行磁共振导航下右额胶质瘤切除术。术后病理整合诊断显示：胶质母细胞瘤，WHO IV 级，IDH 野生型伴 *TERT* 启动子突变（*C250T*）。在患者的外周血中检测出 *TP53* 胚系突变 c.637(exon6)C>T，属于截断突变。最终患者诊断为 Li—Fraumeni 综合征，其家系诊断为 Li—Fraumeni 综合征家系。**结论** Li-Fraumeni 综合征(LFS)是遗传性肿瘤综合征，呈常染色体显性遗传，*TP53* 基因突变是 Li-Fraumeni 综合征最常见的致病性突变。

【关键词】 Li-Fraumeni 综合征；胶质母细胞瘤；脉络丛肿瘤；病理学；遗传学

Li-Fraumeni syndrome with unilateral cerebellopontine angle lesion : a case report and literature review

Abstract: Objective To summarize the clinical characteristics of a case of Li-Fraumeni syndrome with unilateral cerebellopontine lesion, and to explore the treatment and family management of Li-Fraumeni syndrome. **Methods** The clinical manifestations, pathological features, gene detection and pedigree analysis of a patient with Li-Fraumeni syndrome complicated with vestibular schwannoma were retrospectively analyzed, and the related literatures were reviewed. **Results** A female patient, 52 years old, presented with no obvious cause for the onset of orofacial tilt and a right frontal lobe occupying lesion suggested by cranial MRI. Under general anesthesia, magnetic resonance-guided right frontal glioma resection was performed. Integrated postoperative pathological diagnosis : glioblastoma, WHO grade IV, IDH wild type with *TERT* promoter (*C250T*). *TP53* germline mutation c.637 (exon6) C > T was detected in the peripheral blood of the patient, which was a truncated mutation. The final patient was diagnosed with Li-Fraumeni syndrome and his family line was diagnosed as a Li-Fraumeni syndrome family line. **Conclusions** Li-Fraumeni syndrome (LFS) is an inherited tumor syndrome with autosomal dominant inheritance, and mutations in the *TP53* gene are the most common pathogenic mutations in Li-Fraumeni syndrome.

Key words: Li-Fraumeni syndrome; Glioblastoma; Choroid plexus tumor; Pathology; Genetics

Funding: National Natural Science Foundation of China（No.82172680）

Li-Fraumeni 综合征(LFS)是遗传性肿瘤综合征，呈常染色体显性遗传，以肉瘤、乳腺癌、白血病和肾上腺肿瘤高发病风险为特征[1, 2]。Li-Fraumeni 综合征最常见的致病基因是 *TP53* 基因，有 70%～80%的 Li-Fraumeni 综合征家系可以检测到 *TP53* 基因胚系致病性突变[3-5]。伴发脑肿瘤是 Li-Fraumeni 综合征特征之一，约 40%的 LFS 家系中至少有一名成员罹患脑肿瘤[6, 7]。星形细胞瘤、髓

母细胞瘤和脉络丛癌是最常见的类型。本文回顾分析 1 例 Li-Fraumeni 综合征伴发前庭神经鞘瘤患者的临床表现、病理学特点、基因检测和家系分析，并复习相关文献，以期提高临床医师对该病的认识。

1 临床资料

患者 女，52 岁，因口角歪斜 3 月于 2021 年 7 月 1 日入院。患者入院前 3 月无明显诱因出现口角歪斜，无发热、头痛、呕吐、眼痛、四肢抽搐、意识模糊、意识丧失、四肢无力、眩晕等症状。至当地医院行头颅 MRI 提示：右额叶占位性病变。诊断为“脑脓肿”，住院期间出现头痛伴左侧肢体无力，于 2021 年 5 月 20 日在当地上级医院行右额病变穿刺活检术，术后病理报：间变性星形细胞瘤 WHO III 级。术后 2 日出现意识障碍，头颅 CT 示术区高密度影，考虑术区出血，于当日行右额颅内血肿清除术+去骨瓣减压术。为寻求进一步诊断与治疗，遂至我院急诊就诊。患者自发病以来精神欠佳，睡眠一般，食欲欠佳，大小便正常，自发病以来体重下降约 6kg。

既往史 患者 2004 年罹患右侧乳腺癌行乳腺癌根治术，术后行辅助放化疗（具体方案不详）；2010 年罹患左侧乳腺癌行乳腺癌根治术，术后行辅助化疗（具体方案不详）。两次病理学检查均示浸润性导管癌，未见明显淋巴结转移。免疫组织化学染色示 ER（-），PR（+），Her-2（+++）。2010 年因乳腺癌复查发现左侧桥小脑角区占位性病变，诊断为左侧前庭神经鞘瘤，行放射治疗；2016 年罹患胆囊结石行胆囊切除术，术中胆道内扩张及可疑肿物，活检病理示胆管腺瘤，患者及家属考虑手术风险选择保守治疗。

家族史 父健在，既往体健，母因乳腺癌于 42 岁去世，弟因脑胶质瘤于 13 岁时去世。育有 1 子 1 女，均体健。无慢性病、传染病。无药物、食物过敏史。

体格检查 患者体温 36° C，脉搏:87 次/min，呼吸 18 次/min，血压 124/78mmHg，身高：165cm，体重：55kg，BMI：20.2。发育正常，恶病质，慢性面容，表情呆滞，神志朦胧，查体不合作，双侧乳房缺如，右额部可见一“H” 型切口，总长约 15cm。全身可见多处大小约 2cm*2cm 类圆形咖啡色斑（图 1D、E），其余皮肤无黄染、出血点和结节，表浅淋巴结无肿大。心、肺、腹部检查无明显异常。

神经功能查体：神志朦胧，语言欠流利，双侧瞳孔不等大，右侧瞳孔直径约 3.5mm，左侧瞳孔直径约 2.0mm，右侧瞳孔对光反射迟钝，左侧瞳孔对光反射正常。右侧肢体可遵嘱活动，右侧肢体肌力 V 级、肌张力正常，左侧肢体肌力 I-II 级、肌张力正常。左侧肢体病理征阳性。脑膜刺激征阴性，余神经系统查体患者尚不能合作。

辅助检查 实验室检查：血常规、肝功能试验、凝血功能指标大致正常。头颅 MRI 检查：右侧额骨缺如，右侧额叶可见大小约 9.7cm*7.3cm*5.7cm 类圆形占位性病变，T1WI 呈低信号，T2WI 呈稍高信号影，增强扫描呈不均匀强化，边界不清（图 1A）。左侧桥小脑角区可见约 2cm*2cm*1.5cm 占位性病变，病灶自左侧四脑室侧孔向左侧 CPA 区延伸，呈分叶状，平扫 CT 示病灶呈现钙化样密度，

T1WI 低信号，T2WI 等信号，增强示病灶不均匀强化，DWI 未见明显弥散受限（图 2）。

诊断与治疗经过 于 2021 年 7 月 4 日气管插管全身麻醉术中磁共振导航下行右额胶质瘤切除术。术中皮层造瘘 1cm 显露肿瘤，色灰红，呈鱼肉状，质软，边界不清，血运丰富，分块切除肿瘤，术中核磁提示肿瘤全切除。病理整合诊断（图 1B）：胶质母细胞瘤，WHO IV 级，IDH 野生型伴 *TERT* 启动子突变（*C250T*）。根据 2009 年版 Chompret 诊断标准[8]，结合患者临床表型和家族史可诊断为 LFS。

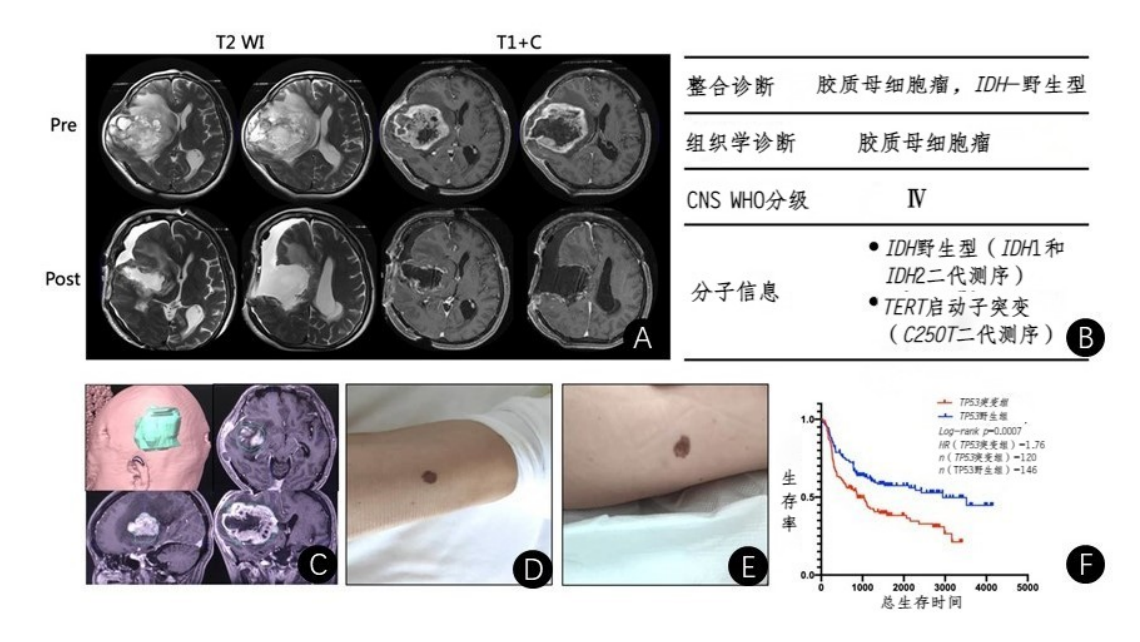


图 1 A 患者手术前后 MRI 图像，右侧额叶类圆形占位性病变；B 患者右额占位病变病理诊断；C 患者矢状位、冠状位、横断位 MRI 图像以及三维重建；D、E 全身多处见类圆形咖啡色斑；F CGGA 数据库胶质瘤 *TP53* 突变患者生存曲线

Figure 1 A： Patient before and after surgery MRI images, the right frontal round lesions ; B:Pathological diagnosis of right frontal occupying lesion ; C: Patient with sagittal, coronal, transverse MRI images and three-dimensional reconstruction ; D、E： Round-like coffee spots seen throughout the body ; F:Survival curve of glioma patients with *TP53* mutation in CGGA database

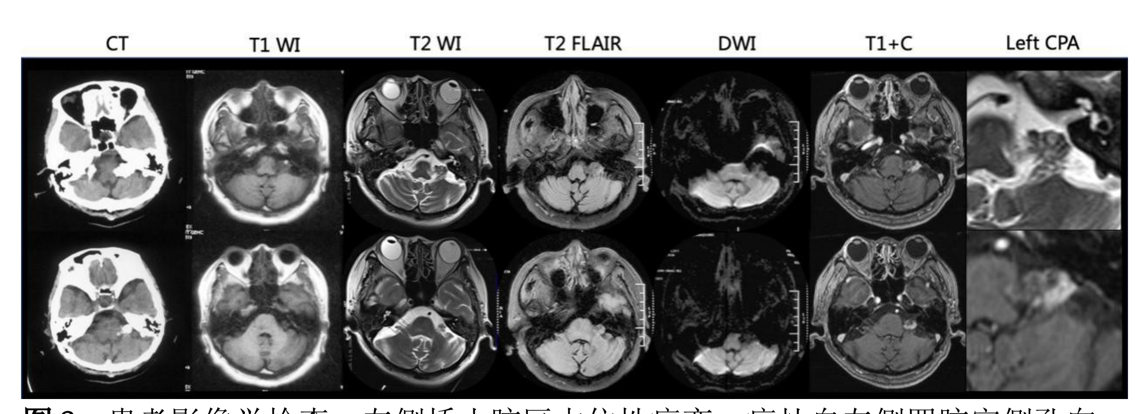


图 2 患者影像学检查，左侧桥小脑区占位性病变，病灶自左侧四脑室侧孔向

左侧CPA区延伸，呈分叶状，平扫CT示病灶呈现钙化样密度，T1WI低信号，T2WI等信号，增强示病灶不均匀强化，DWI未见明显弥散受限

Figure 2 Imaging examination of the patient, left cerebellopontine angle space-occupying lesions, lesions from the left fourth ventricle lateral foramen to the left CPA extension, lobulated, plain CT showed calcification-like density lesions, T1WI low signal, T2WI signal, enhancement showed uneven enhancement lesions, DWI no significant diffusion limitation

2 讨论

Li-Fraumeni综合征是一种遗传性肿瘤易感综合征，常染色体显性遗传，表现为在中青年时期出现多种肿瘤，最早于1969年在5个横纹肌肉瘤先证者家系中发现[9]。这些患者主要表现为多发肉瘤和乳腺癌，大多数患者的发病年龄小于45岁。大多数患者都具有*TP53*基因种系突变，只有个别患者无*TP53*基因异常，而存在CHK2基因缺陷[10]。对于LFS的诊断，2009年Chompret标准提出了明确的诊断标准，以下几项条件只要符合任意一项即可诊断为LFS [8]：（1）先证者在46岁之前确诊属于LFS肿瘤谱系肿瘤（包括绝经前乳腺癌、骨肉瘤、软组织肉瘤、肾上腺皮质癌等），并且有至少一名一级或者二级亲属在56岁之前诊断有除乳腺癌以外的LFS肿瘤或多种肿瘤。（2）先证者具有除多发性乳腺肿瘤以外的多个肿瘤，其中两个属于LFS肿瘤谱系，且最早的一个在46岁以前确诊。（3）无论先证者是否有家族史，只要确诊患有肾上腺皮质癌或脉络丛肿瘤即可诊断LFS。通过分析，我们发现患者的一系列肿瘤病变与LFS综合征较为相符，符合第二条诊断标准。

2.1　有关左侧CPA区占位性病变的鉴别诊断　伴发脑肿瘤是LFS特征之一，并且与患者预后密切相关。约40%的LFS家系中至少有一名成员罹患脑肿瘤[7]。David等对43个LFS家系分析表明，12%的患者罹患脑肿瘤[4]。Kleihues等调查的91个LFS家系提示，12%的肿瘤起源于中枢神经系统[11]。在携带胚系*TP53*基因异常的情况下，脑肿瘤发病年龄总体呈现双峰分布，第一个患病高峰出现在0-5岁，第二个高峰出现在30-40岁，26%的儿童和4%成人被诊断为脑肿瘤[6]。此外，肿瘤组织学类型与患病年龄相关，在婴儿患者中脉络丛肿瘤占优势，儿童中髓母细胞瘤为主，成人易患星形细胞瘤[12]。

患者于2010年查体发现左侧CPA区占位性病变，因既往有外伤史导致左耳鼓膜穿孔，遂未行听力学评估，当地医院诊断为左侧前庭神经鞘瘤并行射波刀治疗，患者自述该病灶在治疗后缩小，随访过程中病灶稳定，未见明显变化。根据既往病史可知，该病灶良性可能性较大。桥小脑区常见的良性肿瘤有前庭神经鞘瘤、脑膜瘤、脉络状乳头状瘤等。患者左侧内听道内无明显占位性病变，内听道底脑脊液影清晰，且无其他前庭神经鞘瘤的典型伴随症状，故排除前庭神经鞘瘤诊断。CT上虽见实性钙化灶，但MRI增强未见硬脑膜基地和脑膜尾征，不符合脑膜瘤诊断。脉络丛乳头状瘤是LFS的典型病变之一，在组织学上类似于正常脉络丛，在儿童常见于三脑室，成人常见于四脑室或四脑室侧孔附近，肿瘤大体呈分叶状外观，CT扫描上可显示有增强和钙化，非钙化成分在磁共振T1加权上表现为低信号或等信号，T2加权上表现为高信号[13]。结合患者LFS病史及该病灶影像学特征，考虑脉络丛乳头状瘤可能性大。

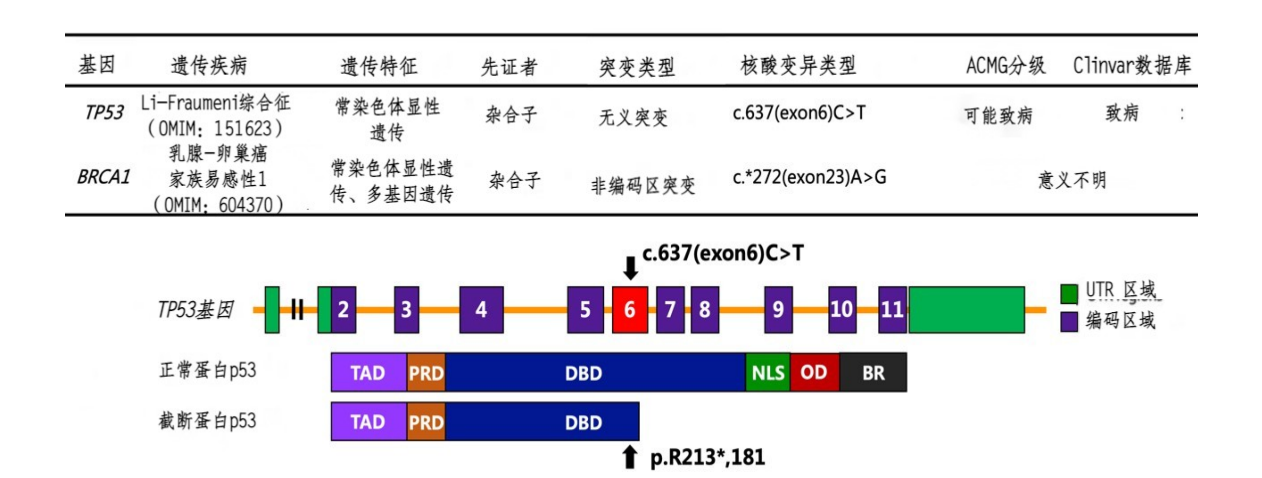
2.2　对于LFS患者放化疗的建议　回顾整个治疗过程，左侧桥小脑角区病灶和右侧乳腺癌术后曾进行放射治疗。多项研究表明在LFS患者中，放疗诱导的肿

瘤较常见，对于该类患者放疗应谨慎[14, 15]。Hisada 等有关 LFS 家系研究显示约 50%的继发性肉瘤发生在放疗野内[16]，基础研究表明，携带胚系 *TP53* 突变的 LFS 患者来源的成纤维细胞对放疗引起的染色体损伤的修复能力下降，使得肿瘤易感性明显增加[17]。一项基于 28 例脉络丛癌放射治疗的研究表明，虽然放射治疗组和非放射治疗组预后间无明显差异，但放射治疗组中恶性肿瘤再次发生频率增高[18]。然而，Hendrickson 等的研究表明 14 例接受放射治疗的 LFS 患者中有 4 例在放射野内出现恶性肿瘤，所有肿瘤的组织学类型与原发肿瘤相一致，提示为局部复发而非放射治疗诱导的恶性肿瘤。结合上述结果，我们建议在经过慎重的多学科讨论后，放射治疗仍可作为 LFS 患者的治疗方式[19]。此外，常规化疗也对 LFS 患者具有一定的致瘤效应[20, 21]。因此，对于 LFS 患者的肿瘤应优先考虑外科手术治疗，尽可能避免放射治疗和基因毒性化疗（genotoxic chemotherapies）[22]。

由此可见，考虑到放化疗的局限性，对于该患者的胶质母细胞瘤尽可能彻底手术切除病灶尤为重要[23]。然而只追求切除范围是不够的，患者重要神经功能的保留同等重要，研究表明手术导致的新发神经功能障碍与预后呈负相关[24, 25]。基于术中磁共振联合神经导航技术，该例患者肿瘤达到全切除，术后无新发神经功能障碍。

2.3　LFS 家系筛查　LFS 属于常染色体显性遗传病，后代患病风险约为 50%，*TP53* 基因是目前唯一明确与 LFS 相关的致病基因。*TP53* 基因突变具有较高的外显率，携带者具有终生患肿瘤风险。研究表明，女性携带者终生患肿瘤风险接近 100%，到 60 岁时患肿瘤风险约为 90%[26, 27]。对于男性而言，终生患肿瘤风险约为 73%[28]。由此可见，早期识别家系中潜在患者至关重要。除了进行仔细的表型评估和绘制遗传图谱外，基因检测是较为准确的诊断方式。研究表明，了解 *TP53* 突变状态有助于改变 LFS 相关肿瘤的自然病程，无症状成人若具有一级亲属携带 *TP53* 致病突变建议行易感性检测，对于无症状儿童，检测可提前至婴儿期，全身 MRI 结合更详细多伦多方案可在儿童期早期检出无症状肿瘤[22, 29, 30]。

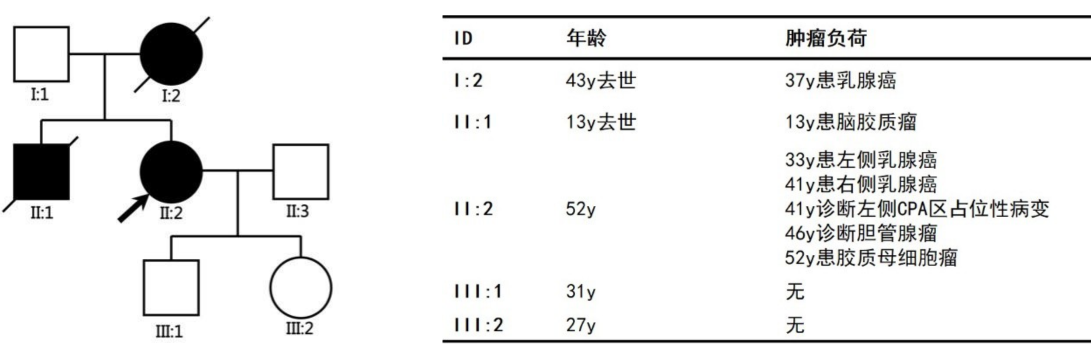
患者的外周血中检测出 *TP53* 胚系突变 c.637(exon6)C>T，分析该突变性质可知属于截断突变，有极高的可能将会产生截断蛋白，影响抑癌蛋白 p53 的功能。根据美国医学遗传学和基因组学会（ACMG）分级，该突变等级为“likely pathogenic”，Clinvar 数据库亦收录该突变并将其定义为致病突变（图 3）。综上所述，结合家系分析，疾病表型分析以及突变分析，*TP53* 基因突为该家系致病突变。对患者的子女进行一代测序验证 *TP53* 基因突变位点可知，其女为 *TP53* 野生型，其子携带与其母一致的 *TP53* 胚系突变位点 c.637(exon6)C>T（图 4）。故其子为潜在的 LFS 患者，应对其进行肿瘤筛查，有可能在还未出现临床症状时发现结直肠癌、乳腺癌、胃癌、肺癌等。



基因	遗传疾病	遗传特征	先证者	突变类型	核酸变异类型	ACMG分级	Clinvar数据库
TP53	Li-Fraumeni综合征（OMIM：151623）	常染色体显性遗传	杂合子	无义突变	c.637(exon6)C>T	可能致病	致病
BRCA1	乳腺-卵巢癌家族易感性1（OMIM：604370）	常染色体显性遗传、多基因遗传	杂合子	非编码区突变	c.*272(exon23)A>G	意义不明	

图 3 ACMG 分级以及 *TP53* 胚系突变位点

Figure 3 ACMG grade and *TP53* germline mutation site



ID	年龄	肿瘤负荷
I:2	43y去世	37y患乳腺癌
II:1	13y去世	13y患脑胶质瘤
II:2	52y	33y患左侧乳腺癌 41y患右侧乳腺癌 41y诊断左侧CPA区占位性病变 46y诊断胆管腺瘤 52y患胶质母细胞瘤
III:1	31y	无
III:2	27y	无

图 4 Li-Fraumeni 综合征家系图

Figure 4 Pedigree of Li-Fraumeni syndrome

2.4 LFS 长期监控策略 LFS 患者通常会出现多次肿瘤，Hisada 等对 200 例 LFS 患者分析结果提示 15%患者罹患 2 次肿瘤，4%患者罹患 3 次肿瘤，2%罹患四次肿瘤[16]。Izawa 等报道一例 LFS 患者先后出现 9 次不同部位的原发性肿瘤[31]。因此，对 LFS 患者长期监控尤为重要。Frebourg 等制定的 LFS 指南建议[22]，对于携带 *TP53* 致病突变的儿童患者而言，每 6 个月进行一次体格检查和腹部超声检查，从出生开始每年进行全身核磁（whole-body MRI，WBMRI）和头颅 MRI；对于成年患者建议每年进行一次体格检查和 WBMRI，头部 MRI 建议每年进行一次直到 55 岁，对于女性患者，建议从 20 岁开始进行每年一次的乳腺 MRI，随访至 65 岁；对于二十五岁以上患者应注意筛查结直肠癌风险，每 2-5 年筛查一次，体格检查中应包含血压监测；对于曾接受放射治疗的患者，应关注放射野内是否出现基底细胞癌。儿童的体格检查中应注意识别女子男性化（virilization）和性早熟（early puberty）。第一次头颅 MRI 建议采用静脉钆剂增强，对于儿童患者，头部 MRI 和 WBMRI 应交替进行，以便于每 6 个月对头部进行 1 次核磁成像评估[22]。此外，应尽量避免 CT 等可能导致电离辐射损伤的检查[32]。通过长期监测，*TP53* 突变的 LFS 患者 5 年生存率从 59.6%提高至 88.8%[33]。对于潜在 LFS 患者而言，若有生育需求，应就诊专业的遗传咨询团队，以降低后代患病风险。最后，对于优化中枢神经系统遗传性肿瘤患者的治疗，

应做到“四早原则”，即早识别、早诊断、早筛查、早管理。临床医师应熟悉典型肿瘤综合征的体征，当发现患者具有多系统、多器官肿瘤时，应详细询问患者家族史，尽早对患者做基因检测以明确致病突变，尽可能捕捉家系中潜在患者，阻断遗传病。对于先证者的管理，应制定个体化、精准化治疗与随访计划，并对其家系成员进行致病性突变筛查和长期疾病监测。

Li-Fraumeni 综合征家系成员健康监测尤为重要。本文患者其子经过测序发现具有 *TP53* 胚系突变，为潜在的 LFS 患者，目前尚未表现出异常症状，需定期随访以观察其发展状况。

参考文献

[1] LI F P, FRAUMENI J F, JR., MULVIHILL J J, et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds [J]. Cancer Res, 1988, 48(18): 5358-62.

[2] POWELL B C, JIANG L, MUZNY D M, et al. Identification of TP53 as an acute lymphocytic leukemia susceptibility gene through exome sequencing [J]. Pediatr Blood Cancer, 2013, 60(6): E1-3.

[3] VARLEY J M. Germline TP53 mutations and Li-Fraumeni syndrome [J]. Hum Mutat, 2003, 21(3): 313-20.

[4] MALKIN D, LI F P, STRONG L C, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms [J]. Science, 1990, 250(4985): 1233-8.

[5] GONZALEZ K D, NOLTNER K A, BUZIN C H, et al. Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(8): 1250-6.

[6] OLIVIER M, GOLDGAR D E, SODHA N, et al. Li-Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and TP53 genotype [J]. Cancer Res, 2003, 63(20): 6643-50.

[7] VITAL A, BRINGUIER P P, HUANG H, et al. Astrocytomas and choroid plexus tumors in two families with identical p53 germline mutations [J]. J Neuropathol Exp Neurol, 1998, 57(11): 1061-9.

[8] TINAT J, BOUGEARD G, BAERT-DESURMONT S, et al. 2009 version of the Chompret criteria for Li Fraumeni syndrome [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(26): e108-9; author reply e10.

[9] LI F P, FRAUMENI J F, JR. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? [J]. Ann Intern Med, 1969, 71(4): 747-52.

[10] LEE S B, KIM S H, BELL D W, et al. Destabilization of CHK2 by a missense mutation associated with Li-Fraumeni Syndrome [J]. Cancer Res, 2001, 61(22): 8062-7.

[11] KLEIHUES P, SCHäUBLE B, ZUR HAUSEN A, et al. Tumors associated with p53 germline mutations: a synopsis of 91 families [J]. Am J Pathol, 1997, 150(1): 1-13.

[12] BOUAOUN L, SONKIN D, ARDIN M, et al. TP53 Variations in Human Cancers: New Lessons from the IARC TP53 Database and Genomics Data [J]. Hum Mutat, 2016, 37(9): 865-76.

[13] LIN H, LENG X, QIN C H, et al. Choroid plexus tumours on MRI: similarities and distinctions in different grades [J]. Cancer Imaging, 2019, 19(1): 17.

[14] LIMACHER J M, FREBOURG T, NATARAJAN-AME S, et al. Two metachronous tumors in the radiotherapy fields of a patient with Li-Fraumeni syndrome [J]. Int J Cancer, 2001, 96(4): 238-42.

[15] HEYMANN S, DELALOGE S, RAHAL A, et al. Radio-induced malignancies after breast cancer postoperative radiotherapy in patients with Li-Fraumeni syndrome [J]. Radiat Oncol, 2010, 5: 104.

[16] HISADA M, GARBER J E, FUNG C Y, et al. Multiple primary cancers in families

with Li-Fraumeni syndrome [J]. J Natl Cancer Inst, 1998, 90(8): 606-11.
[17] BOYLE J M, SPREADBOROUGH A, GREAVES M J, et al. The relationship between radiation-induced G(1)arrest and chromosome aberrations in Li-Fraumeni fibroblasts with or without germline TP53 mutations [J]. Br J Cancer, 2001, 85(2): 293-6.
[18] BAHAR M, KORDES U, TEKAUTZ T, et al. Radiation therapy for choroid plexus carcinoma patients with Li-Fraumeni syndrome: advantageous or detrimental? [J]. Anticancer Res, 2015, 35(5): 3013-7.
[19] HENDRICKSON P G, LUO Y, KOHLMANN W, et al. Radiation therapy and secondary malignancy in Li-Fraumeni syndrome: A hereditary cancer registry study [J]. Cancer Med, 2020, 9(21): 7954-63.
[20] BOUGEARD G, RENAUX-PETEL M, FLAMAN J M, et al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(21): 2345-52.
[21] KASPER E, ANGOT E, COLASSE E, et al. Contribution of genotoxic anticancer treatments to the development of multiple primary tumours in the context of germline TP53 mutations [J]. Eur J Cancer, 2018, 101: 254-62.
[22] FREBOURG T, BAJALICA LAGERCRANTZ S, OLIVEIRA C, et al. Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes [J]. Eur J Hum Genet, 2020, 28(10): 1379-86.
[23] WEN P Y, WELLER M, LEE E Q, et al. Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions [J]. Neuro Oncol, 2020, 22(8): 1073-113.
[24] STUMMER W, TONN J C, MEHDORN H M, et al. Counterbalancing risks and gains from extended resections in malignant glioma surgery: a supplemental analysis from the randomized 5-aminolevulinic acid glioma resection study. Clinical article [J]. J Neurosurg, 2011, 114(3): 613-23.
[25] GULATI S, JAKOLA A S, NERLAND U S, et al. The risk of getting worse: surgically acquired deficits, perioperative complications, and functional outcomes after primary resection of glioblastoma [J]. World Neurosurg, 2011, 76(6): 572-9.
[26] MAI P L, BEST A F, PETERS J A, et al. Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort [J]. Cancer, 2016, 122(23): 3673-81.
[27] CHOMPRET A, BRUGIèRES L, RONSIN M, et al. P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals [J]. Br J Cancer, 2000, 82(12): 1932-7.
[28] WU C C, SHETE S, AMOS C I, et al. Joint effects of germ-line p53 mutation and sex on cancer risk in Li-Fraumeni syndrome [J]. Cancer Res, 2006, 66(16): 8287-92.
[29] BALLINGER M L, BEST A, MAI P L, et al. Baseline Surveillance in Li-Fraumeni Syndrome Using Whole-Body Magnetic Resonance Imaging: A Meta-analysis [J]. JAMA Oncol, 2017, 3(12): 1634-9.
[30] KRATZ C P, ACHATZ M I, BRUGIèRES L, et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome [J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(11): e38-e45.
[31] IZAWA N, MATSUMOTO S, MANABE J, et al. A Japanese patient with Li-Fraumeni syndrome who had nine primary malignancies associated with a germline mutation of the p53 tumor-suppressor gene [J]. Int J Clin Oncol, 2008, 13(1): 78-82.
[32] CRUZ O, CALORETTI V, SALVADOR H, et al. Synchronous choroid plexus papilloma and Wilms tumor in a girl, disclosing a Li-Fraumeni syndrome [J].

Hered Cancer Clin Pract, 2021, 19(1): 1.
[33] VILLANI A, SHORE A, WASSERMAN J D, et al. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study [J]. Lancet Oncol, 2016, 17(9): 1295-305.